

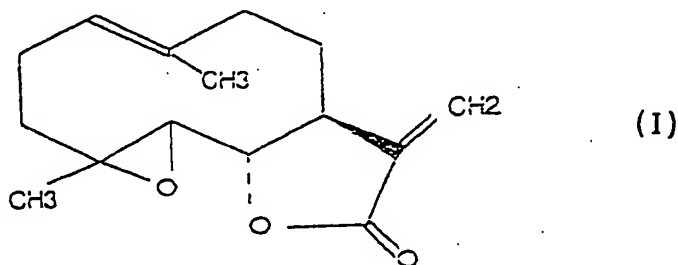


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>C07D 493/04, A61K 35/78</b> <b>// (C07D 493/04, 307:00, 303:00)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 94/06800</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 31 mars 1994 (31.03.94)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00938 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 24 septembre 1993 (24.09.93) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 92/11399 24 septembre 1992 (24.09.92) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> MADECA [FR/FR]; 4, rue Philippe de Commines, F-80000 Amiens (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> MENGAL, Philippe [FR/FR]; 14, rue du 11 Novembre 1918, F-56000 Vannes (FR). MONPON, Bernard [FR/FR]; 26, rue Albert 1er, F-56000 Vannes (FR).		<b>(74) Mandataire:</b> CABINET WAGRET; 23, rue de Saint-Petersbourg, F-75008 Paris (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

**(54) Title:** METHOD FOR OBTAINING SESQUITERPENE LACTONE, IN PARTICULAR PARTHENOLIDE

**(54) Titre:** PROCÉDE POUR L'OBTENTION DE LACTONE SESQUITERPENIQUE ET NOTAMMENT DE PARTHENOLIDE



**(57) Abstract**

Method for obtaining sesquiterpene lactone, particularly parthenolide (formula I), avoiding deterioration of the compound during extraction and characterized in that plants containing the desired compound are selected and contacted with an extraction fluid, with dissolution of the desired compound, said extraction fluid consisting of a supercritical fluid or a liquid under pressure. The extraction fluid is removed after a suitable contact period, and the temperature and/or pressure conditions are modified to lower the solvent power of the extraction fluid now in a gaseous state and discharged, said desired compound being collected in the form of a solid paste-like or liquid extract.

**(57) Abrégé**

Procédé d'obtention de lactone sesquiterpénique et notamment de parthénolide (formule I) procédé évitant la dégradation du composé en cours d'extraction, et le procédé est caractérisé en ce que on sélectionne des végétaux contenant le composé recherché et qu'on met en contact avec un fluide d'extraction par mise en solution du composé recherché et ledit fluide d'extraction étant constitué d'un fluide supercritique ou un liquide sous pression, on retire le fluide d'extraction après un temps de contact approprié et on modifie les conditions de température et/ou de pression de façon à abaisser le pouvoir solvant du fluide d'extraction alors porté à l'état gazeux et évacué, le composé recherché étant recueilli sous forme d'extrait solide, pâteux ou liquide.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

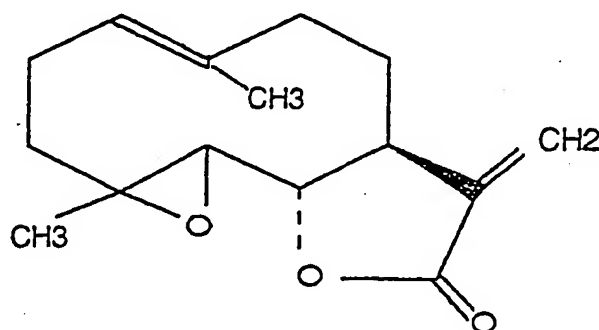
AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Procédé pour l'obtention de lactone sesquiterpénique et notamment de parthénolide.

La présente invention concerne un procédé d'obtention de lactone sesquiterpénique et notamment de parthénolide.

Plus spécialement, l'invention concerne l'extraction d'une fraction riche en parthénolide à partir de la partie aérienne de végétaux contenant naturellement ce composé et plus spécialement à partir de la grande camomille.

Le parthénolide correspond à la formule développée ci-après



Parthénolide

Le parthénolide est une lactone sesquiterpénique possédant des propriétés pharmacologiques et connue pour réduire notamment la fréquence et l'intensité des céphalées et migraines.

La grande camomille ou *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz-Bip; Synonymes : *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh, *Leucanthemum parthenium* Smith, *Anthemis colala* L. peut contenir jusqu'à 0,6 % de parthénolide. Cette Asteraceae, originaire du Caucase est actuellement répandue en Europe

- 2 -

et dans une partie du continent américain. Depuis fort longtemps elle est utilisée au Royaume Uni en médecine populaire pour traiter la fièvre (d'où son nom Fever few), l'arthrite et toutes les douleurs de la tête. Plusieurs études cliniques récentes semblent confirmer l'intérêt de ce composé selon son usage traditionnel en impliquant directement les lactones sesquiterpéniques, dont le parthénolide, principe actif majoritaire de cette plante. En raison de la fragilité extrême des lactones sesquiterpéniques, la fabrication et la commercialisation d'extraits riches en parthénolide sont très délicates. De plus, compte tenu des contraintes réglementaires sur les solvants résiduels acceptables dans les médicaments, il est souhaitable d'avoir recours à une technique d'extraction douce et sans solvants organiques.

L'invention vise à mettre en oeuvre un procédé d'obtention des lactones sesquiterpéniques et notamment du parthénolide à partir d'un milieu d'extraction constitué de fluides supercritiques ou de liquides sous pression.

Il a été constaté en effet que l'utilisation de cette technique était particulièrement adaptée à l'extraction de composés sensibles et dont l'intégrité doit être respectée afin d'assurer la conservation de leurs propriétés pharmacologiques.

A cet effet, l'invention concerne un procédé d'obtention de lactone sesquiterpénique et notamment de parthénolide, procédé évitant la dégradation du composé en cours d'extraction, et le procédé est caractérisé par la sélection des végétaux contenant le composé recherché et mis en contact avec un fluide d'extraction par mise en solution du composé recherché et ledit fluide d'extraction est constitué d'un fluide supercritique ou un liquide sous pression, on retire le fluide d'extraction après un temps

de contact approprié et on modifie les conditions de température et/ou de pression de façon à abaisser le pouvoir solvant du fluide d'extraction alors porté à l'état gazeux et évacué, le composé recherché étant recueilli sous forme d'extrait solide, pâteux ou liquide.

Selon une forme de réalisation avantageuse de l'invention, les produits végétaux à partir desquels on opère l'extraction sont constitués de la partie aérienne de la plante dénommée grande camomille.

Plus spécialement, dans le cadre de la mise en oeuvre de l'invention, dans le cadre des fluides supercritiques ou de leur mélange, les conditions de pression et de température sont telles que la pression est supérieure à la pression critique et la température est supérieure à la température critique.

Dans le cas des liquides sous pression, les conditions de pression et de température sont telles que la pression est inférieure ou supérieure à la pression critique et la température est inférieure à la température critique.

L'invention utilise les propriétés des fluides supercritiques ou des liquides sous pression présentant, dans des conditions de température et de pression appropriées et suffisantes, un pouvoir de dissolution accru vis-à-vis de constituants tout en limitant les risques de dégradation de composés sensibles à l'action de solvants organiques ou thermosensibles ou encore sensibles à l'oxydation.

Selon une forme avantageuse de mise en oeuvre de l'invention le fluide d'extraction comporte un pourcentage compris entre 0 et 20 % de co-solvant.

Et notamment le co-solvant est constitué d'eau ou d'un solvant organique notamment d'éthanol.

- 4 -

Une forme de réalisation avantageuse de l'invention utilise le gaz carbonique à l'état de fluide supercritique ou de liquide sous pression.

5 On sait que ce produit présente les particularités d'être peu onéreux et abondant tout en étant exempt d'effets toxiques ; en outre sa pression et sa température critiques sont peu élevées et correspondent respectivement à 73 bar et 31,3°C.

10 Dans le cadre de la réalisation du procédé, on introduit la substance contenant les constituants recherchés dans un extracteur et on met la substance de départ en contact avec le fluide d'extraction porté aux conditions de température et de pression voulues, après un temps de contact approprié  
15 le fluide d'extraction chargé en composés recherchés est récupéré et soumis à une modification des conditions physiques de pression et/ou de température qui conduisent à abaisser son pouvoir solvant en permettant ainsi de  
20 recueillir le composé extrait, le fluide d'extraction sous forme gazeuse étant évacué.

Avantageusement, le fluide d'extraction après modification des conditions thermiques et/ou de pression visant à  
25 assurer la séparation du composé extrait, est recyclé après avoir subi une modification des conditions de température et/ou de pression de façon à le ramener à l'état de fluide supercritique ou de fluide sous pression propre à assurer une nouvelle phase d'extraction.

30 Ainsi, selon une première modalité, le fluide d'extraction phase gazeuse est compressé pour être porté à la pression voulue puis refroidi à la température désirée en vue de son recyclage.

- 5 -

Alternativement, le fluide d'extraction phase gazeuse est refroidi pour être condensé puis pompé et réchauffé pour l'amener aux conditions de pression et de température en vue de son recyclage dans l'extracteur.

5  
Selon encore une caractéristique plus particulière, le végétal contenant le parthénolide, notamment la grande camomille, est introduit dans au moins un extracteur au sein duquel la charge végétale est amenée en contact avec  
10 le fluide d'extraction constitué de gaz carbonique et dont la température est amenée à un niveau compris entre 10 et 60°C et la pression entre 60 et 500 bar.

15 Selon une autre caractéristique, la phase de séparation de l'extraît du fluide d'extraction est effectuée dans un ou plusieurs séparateurs disposés en séries, notamment de type cyclone.

20 Selon une variante, la séparation entre le fluide d'extraction et le composé extrait est obtenue par simple diminution de pression sans modification de température, la pression étant abaissée à un niveau compris entre 0 et 100 bar.

25 Selon un développement de l'invention, la récupération des extraits constitués du composé recherché est effectuée par simple collecte des extraits séparés.

30 Alternativement, cette récupération peut être effectuée par piégeage de l'extraît dans les séparateurs sur un support liquide ou solide, ceci pendant la phase d'extraction et lors de la modification ou des modifications des conditions physiques du fluide d'extraction visant à diminuer son pouvoir solvant pour permettre la séparation sous forme  
35 d'extraît sec du composé recherché.

- 6 -

Avantageusement, le fluide d'extraction est constitué de gaz carbonique comportant entre 0 et 20 % d'un co-solvant constitué d'alcool ou d'eau.

5 Et plus spécialement, l'extraction est effectuée et à une température comprise entre 30 et 60° et à une pression comprise entre 150 et 300 bar.

10 L'invention concerne également les composés, notamment le parthénolide extrait selon les phases opératoires ci-dessus et présentant des propriétés pharmacologiques améliorées grâce à la pureté du produit et à l'absence de dégradation liée à des procédés d'extraction non agressifs.

15 L'invention concerne également les préparations thérapeutiques comportant à titre de principe actif au moins le parthénolide extrait conformément au procédé ci-dessus.

20 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description qui suit et qui est donnée en rapport avec quelques exemples présentés à titre explicatif sans caractère limitatif.

25 L'invention utilise les propriétés des fluides supercritiques ou des liquides sous pression dans des conditions de température et de pression conférant à ce fluide d'extraction un pouvoir de dissolution accru vis-à-vis des composés recherchés et à extraire au sein de la matière première constituée ici de charge de grande camomille (fleurs, 30 feuilles, tiges).

On a décrit ci-après trois exemples de mise en oeuvre de l'invention utilisant comme fluide d'extraction le gaz carbonique comportant de 0 à 20 % de co-solvant, notamment 35 de l'éthanol ou de l'eau.

- 7 -

Exemple 1 :

Charge : parties aériennes de *Chrysanthemum parthenium* séché, broyé, taux d'humidité : 9,5 %, contenant 0,86 % de parthénolide calculé par rapport à la matière sèche.

Le dosage du parthénolide est effectué par HPLC.

La charge est extraite à 280 bar et 60°C avec ajout de 25ml d'eau toutes les 60 minutes ; pour un taux de solvant total de 130 kg de CO<sub>2</sub> par kg de charge, on obtient un rendement en extrait de 1,78 % par rapport à la matière sèche, l'extrait contenant 28 % de parthénolide.

Le Bilan de masse de l'opération est donné dans le tableau ci-après :

Echantillon	Temps (min)	Masse extraite (g)	Rendement cumulé (%)	Masse de Parthénolide (mg)	Parthénolide ds l'extrait (%)	Rendement en parthénolide (%) (MH) (MS)		Rendement cumulé en parthénolide (%) (MH) (MS)	
E3.1	60	4,10	1,64	1237	30,2	0,49	0,55	0,49	0,55
E3.2	120	1,70	2,32	416	24,5	0,17	0,18	0,66	0,73
E3.3	180	0,46	2,50	100	21,7	0,040	0,044	0,70	0,78
Totaux		6,26g	2,50 %	1753 mg	28,0 %			0,70 %	0,78 %

La concentration en parthénolide dans le résidu final est  
 $< 10^{-4}$  %

Exemple 2 :

La même charge traitée à 280 bar et 35°C présente un rendement en extrait de 2,22 % par rapport à la matière sèche, pour un taux de solvant de 220 kg de CO<sub>2</sub> par kg de charge ; la richesse de l'extrait en parthénolide est alors de 24,9%.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Le Bilan de masse est donné dans le tableau ci-après :

Echantillon	Temps (min)	Masse extraite (g)	Rendement cumulé (%)	Masse de Parthénolide (mg)	Parthénolide ds l'extrait (%)	Rendement en parthénolide (%) (MH) (MS)		Rendement cumulé en parthénolide (%) (MH) (MS)	
E4.1	90	3,98	1,59	979	24,6	0,39	0,43	0,39	0,43
E4.2	180	0,53	1,80	177	33,4	0,071	0,079	0,46	0,51
E4.3	300	0,49	2,00	87	17,8	0,035	0,039	0,50	0,55
Totaux		5,00g	2,00 %	1243 mg	24,9 %			0,50 %	0,55 %

La concentration en parthénolide dans le résidu final est de 0,04 %

Exemple 3 :

La même charge traitée à 180 bar et 35°C présente un rendement en extrait de 2,49 % par rapport à la matière sèche, pour un taux de solvant de 220 kg de CO<sub>2</sub> par kg de charge ; la richesse de l'extrait en parthénolide est alors de 32,5 %.

Le Bilan de masse est indiqué ci-après :

Echantillon	Temps (min)	Masse extraite (g)	Rendement cumulé (%)	Masse de Parthénolide (mg)	Parthénolide ds l'extrait (%)	Rendement en parthénolide (%) (MH) (MS)		Rendement cumulé en parthénolide (%) (MH) (MS)	
E5.1	90	3,76	1,50	986	26,2	0,39	0,43	0,39	0,43
E5.2	180	1,36	2,09	721	53,0	0,29	0,32	0,68	0,75
E5.3	300	0,48	2,24	118	24,6	0,047	0,52	0,73	0,81
Totaux		5,60g	2,24 %	1825 mg	32,5 %			0,73 %	0,81 %

La concentration en parthénolide dans le résidu final est de 0,08 %.

## REVENDICATIONS

1 - Procédé d'obtention de lactone sesquiterpénique et notamment de parthénolide, en évitant sa dégradation en cours d'extraction, ce procédé consistant à sélectionner des végétaux contenant le composé recherché puis à mettre ceux-ci en solution par contact avec un fluide d'extraction, constitué d'un fluide supercritique ou d'un liquide sous pression, le fluide d'extraction étant retiré après un temps de contact approprié, suite à quoi les conditions de température et/ou de pression sont modifiées de façon à abaisser le pouvoir solvant du fluide d'extraction alors porté à l'état gazeux et évacué, le composé recherché étant alors recueilli sous forme d'extrait solide, pâteux ou liquide, caractérisé en ce que les produits végétaux à partir desquels on opère l'extraction sont constitués de la partie aérienne de la plante dénommée grande camomille, et en ce que le fluide d'extraction comporte du gaz carbonique ainsi qu'un pourcentage inférieur à 20 % de co-solvant, ce dernier étant constitué d'eau ou d'un solvant organique notamment d'éthanol ou d'alcool.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les conditions de pression et de température des fluides d'extraction sous forme de fluide supercritique sont telles que la pression et la température sont supérieures à leur valeur supercritique.

3 - Procédé selon l'une des revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, dans le cas des liquides sous pression, les condition de pression et de température sont telles que la pression est inférieure ou supérieure à la pression critique et la température est inférieure à la température critique.

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on introduit la substance contenant les constituants recherchés dans un extracteur et on met la substance de départ en contact avec le fluide d'extraction porté aux conditions de température et de pression voulues, après un temps de contact approprié le fluide d'extraction chargé en composés recherchés est récupéré et soumis à une modification de ses conditions physiques de pression et/ou de température qui conduisent à abaisser son pouvoir solvant en permettant ainsi de recueillir le composé extrait, le fluide d'extraction sous forme gazeuse étant évacué.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le fluide d'extraction après modification des conditions thermiques et/ou de pression visant à assurer la séparation du composé extrait, subit une modification de ses conditions de température et/ou de pression de façon à le ramener à l'état fluide supercritique ou de fluide sous pression propre à assurer une nouvelle phase d'extraction, puis est recyclé.

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le fluide d'extraction en phase gazeuse est compressé pour être porté à la pression voulue puis refroidi à la température désirée en vue de son recyclage.

7 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le fluide d'extraction en phase gazeuse est refroidi pour être condensé puis pompé et réchauffé pour l'amener aux conditions de pression et de température en vue de son recyclage dans l'extracteur.

8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le végétal contenant le parthénolide est introduit dans au moins un extracteur au sein duquel la

- 11 -

charge végétale en contact avec le fluide d'extraction constitué de gaz carbonique et dont la température est amenée à un niveau compris entre 10 et 60°C et la pression entre 60 et 500 bar.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la phase de séparation de l'extrait par rapport à son fluide d'extraction est effectuée dans un ou plusieurs séparateurs disposés en série, et notamment de type cyclone.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la séparation entre le fluide d'extraction et le composé extrait est obtenue par simple diminution de pression sans modification de température, la pression étant abaissée à un niveau compris entre 0 et 100 bar.

11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la récupération des extraits constitués du composé recherché est effectuée par simple collecte des extraits séparés.

12 - Procédé selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que la récupération des extraits est obtenue par piégeage de l'extrait dans les séparateurs sur un support liquide ou solide, ceci pendant la phase d'extraction et lors de la modification ou des modifications des conditions physiques du fluide d'extraction visant à diminuer son pouvoir solvant pour permettre la séparation sous forme d'extrait sec du composé recherché.

13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'extraction est effectuée et à une température comprise entre 0 et 60° et à une pression comprise entre 150 et 300 bar.

14 - Composés, notamment le parthénolide extrait selon les phases opératoires conformes à l'une des revendications 1 à 13, caractérisés en ce qu'ils présentent des propriétés pharmacologiques améliorées grâce à la pureté du produit et à l'absence de dégradation liée à des procédés d'extraction non agressifs.

15 - Préparations thérapeutiques comportant à titre de produit actif au moins le parthénolide, caractérisé en ce que ce dernier est extrait conformément au procédé défini selon l'une des revendications 1 à 13.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 93/00938

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D493/04 A61K35/78 //(C07D493/04,  
303:00)

307:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY vol. 600, no. 2, 29 May 1992, AMSTERDAM NL pages 175 - 181 R. M. SMITH ET AL 'Optimization of supercritical fluid extraction of volatile constituents from a model plant matrix' *page 176, left-hand column, line 5- line 14; page 180, right-hand column, lines 13-16, 38-43*</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 1993

Date of mailing of the international search report

28.12.93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 8, 22 April 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58719b, E. STAHL ET AL. 'High-pressure extraction of natural substances with supercritical and liquefied gases. 13.Composition of carbon dioxide extracts of wormwood, obtained by fractionation' page 298 ; see abstract & PARFUEM. KOSMET. vol. 64, no. 5 , 1983 pages 237 - 240 ----	1
A	WO,A,92 11857 (RHODES TECHNOLOGY LTD.) 23 July 1992 see claim 1 ----	1
P,X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY vol. 627, no. 1-2 , 25 December 1992 , AMSTERDAM NL pages 255 - 261 R. M. SMITH ET AL 'Supercritical fluid extraction and gas chromatographic determination of the sesquiterpene lactone parthenolide in the medicinal herb feverfew (Tanacetum parthenium)' see the whole document ----	1-15
P,X	EP,A,0 553 658 (SCHAPER & BRUMMER) 4 August 1993 see claims 1-15 -----	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/00938

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9211857	23-07-92	AU-A- 1160292 EP-A- 0565578	17-08-92 20-10-93
EP-A-0553658	04-08-93	DE-A- 4202657 CA-A- 2088289	05-08-93 01-08-93

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 C07D493/04 A61K35/78 //(C07D493/04,  
303:00)

307:00,

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY vol. 600, no. 2, 29 Mai 1992, AMSTERDAM NL pages 175 - 181 R. M. SMITH ET AL 'Optimization of supercritical fluid extraction of volatile constituents from a model plant matrix' * page 176, colonne de gauche, ligne 5- ligne 14; page 180, colonne de droite, lignes 13-16, 38-43 *</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-15

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 Décembre 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28.12.93

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 8, 22 Avril 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58719b, E. STAHL ET AL. 'High-pressure extraction of natural substances with supercritical and liquefied gases. 13.Composition of carbon dioxide extracts of wormwood, obtained by fractionation' page 298 ; voir abrégé & PARFUEM. KOSMET. vol. 64, no. 5 , 1983 pages 237 - 240 ----	1
A	WO,A,92 11857 (RHODES TECHNOLOGY LTD.) 23 Juillet 1992 voir revendication 1 ----	1
P,X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY vol. 627, no. 1-2 , 25 Décembre 1992 , AMSTERDAM NL pages 255 - 261 R. M. SMITH ET AL 'Supercritical fluid extraction and gas chromatographic determination of the sesquiterpene lactone parthenolide in the medicinal herb feverfew (Tanacetum parthenium)' voir le document en entier ----	1-15
P,X	EP,A,0 553 658 (SCHAPER & BRUMMER) 4 Août 1993 voir revendications 1-15 -----	1-15

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 93/00938

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9211857	23-07-92	AU-A- 1160292 EP-A- 0565578	17-08-92 20-10-93
EP-A-0553658	04-08-93	DE-A- 4202657 CA-A- 2088289	05-08-93 01-08-93